

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.06.038

LncRNA 在乳腺癌发生、发展中的相关作用机制研究进展*

弭苗苗¹, 魏晓楠¹, 姜慧慧¹, 张贵丽², 王 娜², 辛 钰³综述, 孙成铭^{2△}审校

1. 青岛大学, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院检验中心, 山东烟台 264000;
3. 滨州医学院, 山东烟台 264000

关键词: 长链非编码 RNA; 乳腺癌; 侵袭性; 化疗耐药
中图分类号: R73-37 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2021)06-0844-04

乳腺癌作为一种高度异质性的恶性肿瘤, 已成为女性健康的最大威胁之一。肿瘤的远处转移和治疗的耐药性是导致肿瘤死亡和复发的主要原因。长链非编码 RNA(LncRNA)参与细胞内多种过程的调控, 与多种肿瘤的发生、发展密切相关。LncRNA 被认为是治疗乳腺癌远处转移的新靶点, 其在乳腺癌预后中的作用具有较好的研究前景, 但目前研究仍处于起步阶段, 未来还需要更多的关注和探索。本文对 LncRNA 是如何调节乳腺癌细胞的侵袭、迁移和转移, 在乳腺癌发生、发展中发挥作用的机制进行了综述。

1 LncRNA 概述

LncRNA 是非编码 RNA 家族的重要成员之一, 其长度超过 200 个核苷酸, 是 RNA 转录本的一种亚型, 由于未知的生物学功能, 其曾被认为是遗传的副产物^[1]。随着生物技术及高通量测序的发展, RNA 结构, 以及 RNA 与 RNA、RNA 与 DNA、RNA 与蛋白质之间的相互作用逐渐被揭示。近年来, 研究人员发现大量 LncRNA 在各种生物学过程中发挥了重要作用, 尤其是在恶性肿瘤的发生、发展中。基于 LncRNA 与蛋白编码转录本的关系, 其可分为 5 类: 正义长链非编码 RNA、反义长链非编码 RNA、双向长链非编码 RNA、内含子长链非编码 RNA 及基因间长链非编码 RNA。LncRNA 与肝癌、胃癌、肺癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤有关, 且在原发性肿瘤的进展中发挥着不可或缺的作用。

据报道, 很多 LncRNA 都与乳腺癌的发展密切相关, 可大致分为促癌型及抑癌型两类^[1], 其作用机制为影响乳腺癌细胞的增殖、侵袭、远处转移、凋亡和耐药等。目前, 乳腺癌的远处转移是导致乳腺癌患者死亡的主要原因, 且鉴于 LncRNA 在乳腺癌转移中的重要作用, 可将其作为预后的预测因子及治疗的新靶点。

2 增强乳腺癌细胞侵袭性的 LncRNA

2.1 促进乳腺癌细胞增殖及迁移的 LncRNA

2.1.1 H19 LncRNA H19 已被证实在多种肿瘤中参与多项生物学过程, 如肿瘤细胞增殖、侵袭及凋亡等。在乳腺癌中, H19 的异常表达可能与肿瘤表皮生长因子受体 2(HER2)阳性有关。在体外实验模型中, H19 可刺激乳腺癌细胞增殖, 抑制凋亡^[2]。DNA 的高甲基化参与了乳腺癌细胞的癌变过程, 其启动机制是 DNA 甲基转移酶(DNMT)的异常表达, 如 DNMT1、DNMT3a、DNMT3b 的异常表达。有研究表明, H19 在乳腺癌中的表达异常上调, 并通过微小 RNA-152(miR-152)/DNMT1 轴来促进乳腺癌细胞的侵袭, 而 miR-152 过表达和敲除 DNMT1 可对上述现象产生逆转作用^[2]。此外, 有研究在 H19/胰岛素样生长因子 2(IGF2)位点发现了 H19 基因的一个新的保守反义 LncRNA H91, H91 通过一种名为 Pm 的新启动子来促进 IGF2 基因表达^[3]。

2.1.2 同源盒转录反义 RNA(HOTAIR) HOTAIR 被证实与乳腺癌的大小、进展和转移程度密切相关。有研究者推测 HOTAIR 可能通过上调血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶和上皮-间质转化(EMT)相关基因来增加肿瘤的侵袭性^[4]。敲除 HOTAIR 可通过 p53/Akt/JNK 信号通路和雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路来抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭。目前, 基于 LncRNA 与微小 RNA(miRNA)之间的双向作用, 研究人员正试图探索更多涉及 miRNA 的信号网络。HOTAIR 可以作为微小 RNA-20a-5p(miR-20a-5p)的海绵体, 通过 HOTAIR/miR-20a-5p/高迁移率族 AT Hook 蛋白 2(HMGA2)轴显著影响乳腺癌的迁移和侵袭^[5]。

2.1.3 分化拮抗非蛋白编码 RNA(DANCR) LncRNA 中的 DANCR 与包括乳腺癌在内的多种肿瘤相关, 尤其是三阴乳腺癌。下调 DANCR 的表达可抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移, 从机制上看, DANCR 的

* 基金项目: 山东省烟台市科技计划项目(2019MSGY133)。
△ 通信作者, E-mail: 18953569897@163.com。
本文引用格式: 弭苗苗, 魏晓楠, 姜慧慧, 等. LncRNA 在乳腺癌发生、发展中的相关作用机制研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(6): 844-847.

下调可能和组蛋白甲基转移酶 Zeste 同源物增强子 2 (EZH2) 与 CD44、ATP 结合匣式转运子 G2 (ABCG2) 启动子的结合增加有关^[6]。EZH2 是起始复合体 2 (PRC2) 的一部分,其通过组蛋白 3 的第 27 位赖氨酸 (H3K27) 残基的三甲基化来促进靶基因的沉默。而生物信息学分析另一种可能机制与三阴乳腺癌细胞中 DANCR/微小 RNA-216a-5p (miR-216a-5p) 轴相关,当敲除 DANCR 时,转录因子性别决定区域 Y-box2 (SOX2) 及八聚体结合转录因子 4 (OCT4) 表达降低,从而使细胞侵袭受到抑制^[7]。

除了以上提及的 3 种 LncRNA 外, LINC00152、LINC00461、LINC01857 等也被证明与乳腺癌细胞的增殖及迁移相关。LINC00152 可通过 DNA 甲基转移酶灭活 BRCA1、PTEN 基因,从而诱导乳腺癌的发生^[8]。LINC00461 通过微小 RNA-30a-5p (miR-30a-5p)/整合素 β_3 轴加速乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[9]。LncRNA HOXA11-AS 的高表达可通过影响 EMT 促进乳腺癌的侵袭、转移,而干扰其表达可诱导癌细胞凋亡,使细胞周期于 G₁/G₀ 期停止。干扰 LncRNA HOXA11-AS 可通过影响 EMT 相关分子标志物 (E-cadherin、N-cadherin、Vimentin) 的表达,从而抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移^[10]。

2.2 促进乳腺癌细胞远处转移的 LncRNA

2.2.1 转移相关肺腺癌转录物 1 (MALAT1)

MALAT1 首次在非小细胞肺癌患者中被发现,作为一种预后因子,其过表达可用于预测肺癌、骨源性肉瘤、结直肠癌等一系列肿瘤的发生,还提示非小细胞肺癌患者存在远处转移的风险^[11]。有研究者发现高表达 MALAT1 可促进脂多糖 (LPS) 诱导的人和小鼠乳腺癌细胞的侵袭和转移^[12]。MALAT1 在乳腺癌细胞中的具体调控机制可能与缺氧有关,缺氧可能会引起乳腺癌细胞中特定的染色质相互作用,明显增加 MALAT1 及其反义链 TALAM1 的表达。有研究者证实,通过 MALAT1/微小 RNA-129-5p (miR-129-5p) 轴可抑制三阴乳腺癌的远处转移^[13]。

2.2.2 长链非编码 RNA-ROR (LincRNA-ROR)

LincRNA-ROR 可通过 EMT 有效促进乳腺癌的侵袭和远处转移。HOU 等^[14] 首次发现, LincRNA-ROR 在乳腺癌中表达上调,并且其在人类乳腺上皮细胞中的异位过表达诱导了 EMT 的发生。LincRNA-ROR 与微小 RNA 核糖核蛋白复合物 (miRNPs) 相关,是一种与微小 RNA-205 (miR-205) 竞争的内源性 RNA。LincRNA-ROR 的过表达可阻止 miR-205 靶基因在乳腺癌细胞中的降解。LincRNA-ROR 是 EMT 的重要调控因子,通过调控 miRNA 促进乳腺癌的进展和远处转移,而沉默其表达可抑制体内乳腺癌的生长和肺转移^[14]。

2.2.3 与脑转移相关的 LncRNA (Lnc-BM)

Lnc-BM 已被证明是乳腺癌患者脑转移进展的一个预后因

素。在小鼠实验中, Lnc-BM 的表达上调促进了乳腺癌脑转移的发生,而 Lnc-BM 表达下调则有效减轻了小鼠模型的脑转移^[15]。在乳腺癌细胞中, Lnc-BM 可增加酪氨酸激酶 2 (JAK2) 活性,参与抑癌蛋白 M 和白细胞介素-6 (IL-6) 介导的信号传导与转录激活因子 3 (STAT3) 磷酸化。在乳腺癌细胞中, Lnc-BM 促进了细胞间黏附分子-1 (ICAM1) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的 STAT3 依赖性表达,分别介导了脑内巨噬细胞的血管共选择和募集,招募的巨噬细胞反过来产生抑癌蛋白 M 和 IL-6,从而进一步激活 Lnc-BM/JAK2/STAT3 通路,促进乳腺癌脑转移的发生^[15]。

3 减弱乳腺癌细胞侵袭性的 LncRNA

3.1 抑制乳腺癌细胞增殖及迁移的 LncRNA

3.1.1 金属硫蛋白 1J (MT1JP)

MT1JP 位于 16 号染色体的 1 个簇中,该簇由金属硫蛋白家族中的几个同源蛋白编码基因组成。MT1JP 是 1 种调节 p53 蛋白表达水平的抑癌基因,参与调控 p53 相关的信号通路^[16]。最近 1 项研究首次证明了 MT1JP 过表达可显著抑制乳腺癌细胞的侵袭,增强其顺铂治疗敏感性。MT1JP 可竞争性结合微小 RNA-24-3p (miR-24-3p),抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。此外,在乳腺癌患者中 MT1JP 表达下调与肿瘤进展和不良预后有关^[17]。

3.1.2 锌指结构反义转录本 1 (ZFAS1)

在乳腺癌细胞中,微小 RNA-589 (miR-589) 被证实是 ZFAS1 的靶点。ZFAS1 过表达可抑制乳腺癌细胞的增殖、集落形成、侵袭和迁移,而 miR-589 过表达可以逆转这些变化。ZHANG 等^[18] 发现, ZFAS1 过表达主要通过激活 PTEN 基因来抑制 PI3K/AKT 信号通路,靶向 miR-589,从而抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移。

3.1.3 FGF13-AS1

FGF13-AS1 可通过抑制糖酵解和下调干细胞特性来抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。从机制上看, FGF13-AS1 通过结合 RNA 结合蛋白、胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 (IGF2BPs), 阻断 IGF2BPs 与 Myc mRNA 的相互作用,缩短了 Myc mRNA 的半衰期。此外, Myc mRNA 转录抑制 FGF13-AS1,在该信号通路中形成反馈回路。FGF13-AS1/IGF2BPs/Myc 反馈环可能成为乳腺癌患者新的治疗靶点^[19]。

3.2 抑制乳腺癌细胞远处转移的 LncRNA

3.2.1 母系表达基因 3 (MEG3)

MEG3 被证实参与了乳腺癌的发生、发展,其机制与 DNMT 有关,而微小 RNA-506 (miR-506) 可以靶向 DNMT1 和 DNMT3b,延缓肿瘤发展,控制肿瘤转移。下调 miR-506 可增加人乳腺癌细胞系中 MEG3 启动子的甲基化水平,通过 miR-506/SP3/SP1/DNMT1/MEG3 轴来抑制 MEG3 的表达,从而减弱 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的远处转移^[20-21]。因此,可以推测 miR-506 和 MEG3 在乳腺癌中都有抑癌作用。

3.2.2 X 非活性特异性转录物(XIST) XIST 是一种潜在的肿瘤抑制因子。荧光素酶实验证实,过表达 XIST 可通过微小 RNA-155(miR-155)/CDX1 靶向轴显著抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[22]。基于基因集富集分析(GSEA)的途径筛选发现 XIST 通过激活 X 染色体上的膜突蛋白(MSN)激活 c-Met 信号通路。MSN 是 ERM 蛋白家族的成员,通过肌动蛋白细胞骨架与质膜的交联参与细胞功能,参与上皮完整性的维持^[23]。而 c-Met 的缺失降低了乳腺癌细胞的转运能力,抑制了乳腺癌细胞向脑转移。XIST 下调的乳腺癌细胞可以分泌外泌体微小 RNA-503(miR-503),将小胶质细胞从 M1 表型(肿瘤抑制型)转化为 M2 表型(肿瘤促进型),从而导致局部免疫抑制。因此,XIST 可通过影响肿瘤细胞和肿瘤微环境,在乳腺癌脑转移中发挥重要作用。

4 与乳腺癌化疗耐药相关的 LncRNA

目前,乳腺癌患者的临床治疗方法包括手术、术后化疗、靶向治疗或放疗,合理选择化疗方案至关重要。不同类型的乳腺癌对不同的方案和特定的药物有不同的反应,例如瑞博西尼联合氟维司群适用于激素受体与 HER2 阳性的患者^[24];曲妥珠单抗、奈拉替尼和拉帕替尼适用于 HER2 阳性的患者^[25]。化疗药物协同作用可在最初的治疗阶段清除大多数乳腺癌细胞。然而,频繁发生的耐药性仍然是乳腺癌治疗的主要障碍,治疗后乳腺癌复发率为 10%~41%^[26],因此需要深入了解导致治疗耐药,特别是化疗耐药的分子机制。LncRNA 作为调节肿瘤进展的重要分子,被认为与多种耐药机制有关,如改变药物外流、干扰 DNA 损伤修复、触发细胞凋亡、诱导药物靶点突变等。EMT 不仅与肿瘤转移有关,而且与传统治疗的抗肿瘤能力有关。使用化疗药物(如奥沙利铂、5-氟尿嘧啶)治疗产生的化疗耐药细胞可发生 EMT,经单克隆抗体(如曲妥珠单抗)治疗也可产生耐药细胞。

4.1 终末分化诱导非蛋白编码 RNA(TINCR)

TINCR 在表皮细胞分化中具有重要作用,可促进表皮形成,TINCR 缺乏时则表现为表皮形成障碍。研究发现,TINCR 在乳腺癌中表达异常^[27]。与敏感细胞相比,对曲妥珠单抗耐药的肿瘤细胞中 TINCR 表达水平明显升高,下调 TINCR 的表达水平可逆转这些细胞对曲妥珠单抗的耐药性。此外,Snail-1 是微小 RNA-125b(miR-125b)的靶基因,过表达 Snail-1 可以逆转 TINCR 上调导致的乳腺癌细胞迁移、侵袭和 EMT 抑制。乳腺癌中 TINCR 上调的原因是 TINCR 启动子区 cAMP 效应元件结合蛋白(CBP)介导的 H3K27 乙酰化。临床上 HER2 阳性乳腺癌患者 TINCR 表达水平升高,曲妥珠单抗治疗效果差,生存时间短。因此,TINCR 可能是乳腺癌潜在的预后指标,同时也是提高曲妥珠单抗疗效的研究靶点^[28]。

4.2 LINC00968 LINC00968 是一种新发现的 Lnc-

RNA,具有抑制肿瘤进展的作用。LINC00968 能减弱 MCF-7/ADM 和 KPL-4/ADM 细胞对阿霉素、紫杉醇和长春新碱的耐药性。从机制上看,LINC00968 可能通过 HEY1 靶向负调控 Wnt2。过表达 LINC00968 或抑制 Wnt2/ β -catenin 信号通路的激活可降低细胞集落形成能力,抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭,诱导细胞凋亡,从而减少耐药性^[29]。

5 小结

LncRNA 和肿瘤之间的关系,特别是 LncRNA 在肿瘤转移中的作用机制是目前研究的热点^[30]。对 LncRNA 进行系统分析,对于阐明其作用机制,提高临床个性化治疗水平具有重要意义。笔者在本文中对部分参与乳腺癌发生、发展的 LncRNA 进行了综述,大多数 LncRNA 在乳腺癌细胞的增殖、迁移、EMT 或远处转移过程中起到了启动子的作用,而少部分 LncRNA 在乳腺癌的转移过程中起到了相反的作用。LncRNA 可在不同水平调节乳腺癌的发生、发展,如转录水平或转录后水平。不同的 LncRNA 参与途径可能是未来乳腺癌治疗的新靶点。然而,关于大多数 LncRNA 对乳腺癌调节的潜在机制目前仍不明确。

近年来,尽管乳腺癌的筛查、诊断和治疗取得了进展,但仍有近 12% 的乳腺癌患者最终发生了转移,而转移性乳腺癌目前尚无明确的治愈方法。笔者在文中对 LncRNA 与乳腺癌肺转移、脑转移的相关内容进行了阐述,其中 MEG3 与 XIST 被证明能够抑制乳腺癌的远处转移,其将可能成为临床治疗乳腺癌远处转移的新靶点。

在乳腺癌治疗方面,笔者回顾了一些能够调节化疗敏感性的 LncRNA,并对相关分子机制进行了简要阐述。了解乳腺癌相关 LncRNA、靶 miRNA 和基因之间的相互作用网络,对开展乳腺癌早期诊断和治疗的研究是非常有用的。

参考文献

- [1] STRUHL K. Transcriptional noise and the fidelity of initiation by RNA polymerase II [J]. Nat Struct Mol Biol, 2007, 14(2): 103-105.
- [2] LI Z, LI Y, LI Y, et al. Long non-coding RNA H19 promotes the proliferation and invasion of breast cancer through upregulating DNMT1 expression by sponging miR-152 [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2017, 31(9): 1-9.
- [3] MIN H Y, LEE S C, WOO J K, et al. Essential role of DNA methyltransferase 1-mediated transcription of insulin-like growth factor 2 in resistance to histone deacetylase inhibitors [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(5): 1299-1311.
- [4] KIM H J, LEE D W, YIM G W, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression [J]. Int J Oncol, 2015, 46(2): 521-530.

- [5] ZHAO W, GENG D, LI S, et al. LncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 842-855.
- [6] SHA S, YUAN D, LIU Y, et al. Targeting long non-coding RNA DANCER inhibits triple negative breast cancer progression[J]. *Biol Open*, 2017, 6(9): 1310-1316.
- [7] VAIDYA A M, SUN Z, AYAT N, et al. Systemic delivery of tumor-targeting siRNA nanoparticles against an oncogenic lncRNA facilitates effective triple-negative breast cancer therapy[J]. *Bioconjug Chem*, 2019, 30(3): 907-919.
- [8] WU J, SHUANG Z, ZHAO J, et al. Linc00152 promotes tumorigenesis by regulating DNMTs in triple-negative breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1275-1281.
- [9] DONG L, QIAN J, CHEN F, et al. LINC00461 promotes cell migration and invasion in breast cancer through miR-30a-5p/integrin beta3 axis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 4851-4862.
- [10] LI W, JIA G, QU Y, et al. Long non-coding RNA (LncRNA) HOXA11-AS promotes breast cancer invasion and metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3393-3403.
- [11] WU Y, HUANG C, MENG X, et al. Long noncoding RNA MALAT1: insights into its biogenesis and implications in human disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(34): 5017-5028.
- [12] LI Z, XU L, LIU Y, et al. LncRNA MALAT1 promotes relapse of breast cancer patients with postoperative fever [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3186-3197.
- [13] ARUN G, DIERMEIER S, AKERMAN M, et al. Differentiation of mammary tumors and reduction in metastasis upon MALAT1 lncRNA loss[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(1): 34-51.
- [14] HOU P, ZHAO Y, LI Z, et al. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(6): e1287.
- [15] WANG S, LIANG K, HU Q, et al. JAK2-binding long noncoding RNA promotes breast cancer brain metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(12): 4498-4515.
- [16] LIU L, YUE H, LIU Q, et al. LncRNA MT1JP functions as a tumor suppressor by interacting with TIAR to modulate the p53 pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15787-15800.
- [17] ZHU D, ZHANG X, LIN Y, et al. MT1JP inhibits tumorigenesis and enhances cisplatin sensitivity of breast cancer cells through competitively binding to miR-24-3p[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(1): 245-256.
- [18] ZHANG S, WANG J, YAO T, et al. LncRNA ZFAS1/miR-589 regulates the PTEN/PI3K/AKT signal pathway in the proliferation, invasion and migration of breast cancer cells[J]. *Cytotechnology*, 2020, 72(3): 415-425.
- [19] MA F, LIU X, ZHOU S, et al. Long non-coding RNA FGF13-AS1 inhibits glycolysis and stemness properties of breast cancer cells through FGF13-AS1/IGF2BPs/Myc feedback loop[J]. *Cancer Lett*, 2019, 450: 63-75.
- [20] WANG X X, GUO G C, QIAN X K, et al. miR-506 attenuates methylation of lncRNA MEG3 to inhibit migration and invasion of breast cancer cell lines via targeting SP1 and SP3[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 171-182.
- [21] WEN S Y, LIN Y, YU Y Q, et al. miR-506 acts as a tumor suppressor by directly targeting the hedgehog pathway transcription factor Gli3 in human cervical cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(6): 717-725.
- [22] ZHENG R, LIN S, GUAN L, et al. Long non-coding RNA XIST inhibited breast cancer cell growth, migration, and invasion via miR-155/CDX1 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(4): 1002-1008.
- [23] HASHIMOTO S, AMAYA F, MATSUYAMA H, et al. Dysregulation of lung injury and repair in moesin-deficient mice treated with intratracheal bleomycin[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295(4): L566-L574.
- [24] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2465-2472.
- [25] VOGEL C L, COBLEIGH M A, TRIPATHY D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(3): 719-726.
- [26] PAN H, GRAY R, BRAYBROOKE J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1836-1846.
- [27] XU S, KONG D, CHEN Q, et al. Oncogenic long noncoding RNA landscape in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 129-144.
- [28] DONG H, HU J, ZOU K, et al. Activation of LncRNA TINCR by H3K27 acetylation promotes trastuzumab resistance and epithelial-mesenchymal transition by targeting MicroRNA-125b in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 3-21.
- [29] XIU D H, LIU G F, YU S N, et al. Long non-coding RNA LINC00968 attenuates drug resistance of breast cancer cells through inhibiting the Wnt2/ β -catenin signaling pathway by regulating WNT2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 94-112.
- [30] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.